

· 综述 ·

脂肪间充质干细胞外泌体促进创面修复的研究进展

沈括¹ 张锦鑫² 王洪涛¹ 胡大海¹

【摘要】 脂肪间充质干细胞(ADSC)外泌体作为细胞间交流的重要手段,在创面修复与组织再生方面的作用受到越来越多的关注。本文通过阐述 ADSC 外泌体在创面愈合中对成纤维细胞(Fb)、内皮细胞、角质形成细胞(KC)和巨噬细胞调控作用的研究进展,以期为创面修复提供新的思路。

【关键词】 间质干细胞; 外泌体; 伤口愈合

Research progress of exosomes derived from adipose derived mesenchymal stem cell in wound healing

Shen Kuo¹, Zhang Jinxin², Wang Hongtao¹, Hu Dahai¹. ¹Department of Burns and Cutaneous Surgery, Burn Center of PLA, ²Department of Emergency, First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Hu Dahai, Email: hudhai@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Exosomes from adipose derived mesenchymal stem cell (ADSC), a crucial means of intercellular communication, have been widely applied in wound healing and tissue regeneration in recent years. This article mainly describes the research progress of regulative effects of ADSC exosomes on fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, and macrophages in the process of wound healing, in order to provide novel insight to wound healing.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosomes; Wound healing

皮肤是人体最大的器官,具有免疫屏障、调节机体新陈代谢、感觉等重要功能。皮肤损伤是临床最常见的疾病,据 Nussbaum 等^[1]报道约 15% 的患者因皮肤损伤相关疾病就诊。随着生活水平的提高和老龄化的加剧,慢性创面的发病率也逐年升高。慢性创面通常指经多种方法治疗 1 个月以上仍未愈合的创面,主要包括糖尿病溃疡、压力性损伤和血管性创面等。据统计,在发达国家慢性创面患病率约为总人口的 1% ~ 2%^[2-3]。慢性创面治疗周期长、费用高,严重影响患者的生活质量及心理健康,给家庭及社会带来了沉重的负担。美国每年在慢性创面治疗中的花费超过 320 亿美元,人均治疗费用超过 11 000 美元,给医疗系统带来巨大的压力^[1]。

传统处理创面的方法包括应用抗生素、换药、负压创面技术、清创和植皮等,在此基础上通常辅以光疗、局部高压氧、臭氧以及硫化氢疗法。另外,新兴的生物疗法也成为创面治疗的重要手段,如富含血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)、细胞生长因子[血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维母细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)]等,生物敷料^[4]以及干细胞疗法^[5]。对于较为复杂的慢性创面,这些方法的疗效依然不够理想。近

年来,脂肪间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cell, ADSC)成为创面修复和组织再生领域研究热点,研究表明其对创面愈合有明显的促进作用^[6]。ADSC 是脂肪组织中分离的具有干细胞特性的细胞,它不仅能通过定向分化成创面愈合所需的细胞,还能通过分泌多种细胞因子对其他细胞进行调控促进创面愈合。而且越来越多的研究表明,ADSC 旁分泌的细胞外囊泡也促进创面的修复^[7-9]。

外泌体是由细胞分泌的大小在 30 ~ 100 nm 的细胞外囊泡,以往认为它是处理细胞代谢产物的工具^[10]。但研究表明,外泌体所携带的蛋白质、核酸、微小 RNA(miRNA)等可以在细胞间传递生物学信息,对其他细胞产生调控作用^[11]。研究表明,ADSC 外泌体同样可以调控创面愈合过程中的多种效应细胞,发挥促进创面愈合的作用^[12]。并且相对于 ADSC 而言,ADSC 外泌体作为亚细胞结构,免疫原性低,有更好的耐受性。因此,ADSC 外泌体在创面愈合及组织再生的应用成为研究热点。本研究对 ADSC 外泌体调控创面愈合过程中的细胞生物学机制进行了综述。

一、ADSC 外泌体对成纤维细胞(fibroblast, Fb)的作用

在创面愈合和瘢痕形成过程中,Fb 和肌成纤维细胞(myofibroblast, mFb)是纤维化主要的效应细胞,参与胶原合成、分泌^[13]。组织损伤后,创缘的 Fb 被激活,细胞质出现具有收缩能力的纤维丝,而形成原 mFb,并在转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的作用下,表达平滑肌蛋白- α (smooth muscle actin- α , α -SMA),形成成熟的 mFb,进一步增加其胶原分泌的能力。活化后的 Fb 进行增殖、迁移、合成和分泌细胞外基质,以此促进创面愈合和组织修复。随着创面逐步愈合,各种刺激因素作用减弱,在正常

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2021.03.017

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530064);国家自然科学基金面上项目(81772071,81971835)

作者单位:710032 西安,空军军医大学第一附属医院烧伤与皮肤外科,全军烧伤中心¹,急诊科²

通信作者:胡大海, Email: hudhai@fmmu.edu.cn

瘢痕中 mFb 逐渐凋亡消失。但如果 mFb 在创面愈合增生期持续存在,则会造成细胞外基质过度合成和堆积,导致增生性瘢痕的形成。

研究表明,ADSC 在多种创面中均具有促进 Fb 增殖、迁移及其胶原分泌的作用,进而促进创面愈合^[14]。此外,研究发现,ADSC 外泌体对 Fb 不仅有同样的调控作用,还可以在损伤初期对 Fb 起到保护作用。本课题组的研究显示,ADSC 外泌体可通过 PI3K/Akt 信号通路促进 Fb 增殖和迁移,增加胶原沉积,加速创面愈合,同时还可以减轻创面愈合后的瘢痕形成^[6]。Guo 等^[15]通过应用 ADSC 条件培养基预处理 Fb 可以明显减轻辐照造成的细胞老化。Shen 等^[16]发现,ADSC 外泌体可以增强鼓膜基质纤维 Fb 活性,进而加速鼓膜损伤患者的修复。Cooper 等^[17]研究显示,当 ADSC 外泌体中包含了肺腺癌转移相关转录物 1 以及其他可能刺激 Fb 迁移和血管生成的因子时,可以通过促进 Fb 迁移促进缺血创面的愈合。

ADSC 外泌体减轻创面愈合后瘢痕的形成。Hu 等^[18]通过小鼠尾静脉注射和创面注射 2 种办法应用 ADSC 外泌体处理创面,结果表明 2 种方式 ADSC 外泌体均能在创伤早期增强胶原分泌的能力,促进创面愈合,而在修复后期则作用于基质的重塑减轻瘢痕。Wang 等^[19]研究表明,ADSC 外泌体通过将 TGF- β 1 向 TGF- β 3 的转化抑制 Fb 向 mFb 的转分化;通过激活 ERK/MAPK 通路增加皮肤真皮 Fb 基质金属蛋白酶-3 的表达,该作用有利于细胞外基质的重构,进而增加 III 型胶原的比例,减少小鼠全层皮肤缺损模型中创面瘢痕的形成。

二、ADSC 外泌体对内皮细胞的作用

新生毛细血管形成是创面愈合及组织修复的基础和关键,新生的血管可以增加创面有效血流灌注,为创面愈合提供充足的氧气和营养物质,同时带走局部的代谢产物,从而促进 Fb、角质形成细胞(keratinocytes, KC)等的增殖、迁移,加快组织修复。在血管新生过程中,血管内皮细胞通过增殖、迁移、成管重塑和分化发挥着重要的作用。

ADSC 及 ADSC 外泌体可以作用于血管内皮细胞,促进血管的新生及成熟,对创面愈合发挥促进作用,细胞实验显示,ADSC 及 ADSC 外泌体均能促进人脐静脉血管内皮细胞增殖、迁移以及管样分化^[20-21]。Huang 等^[22]通过对 ADSC 及 ADSC 外泌体 miRNA 分析发现,外泌体可以选择性释放一些与血管化相关的 miRNA。Kang 等^[20]观察到经过内皮细胞培养基预处理的 ADSC 可以分泌含有更多 miRNA-31 的外泌体,经人脐静脉血管内皮细胞吞噬的 miRNA-31 则通过抑制缺氧诱导因子 1 起到促进血管形成的作用。Shi 等^[23]研究发现,高表达环形 RNAs 的 ADSC 外泌体可以通过吸附 miRNA-128-3p,解除其对 SIRT1 的抑制作用,减少内皮祖细胞的自噬,促进糖尿病溃疡的愈合。Li 等^[24]实验显示,ADSC 外泌体过表达 Nr2f2,通过对高糖环境下的内皮祖细胞发挥保护作用,促进糖尿病足溃疡血管形成,加速皮肤伤口愈合。

ADSC 外泌体不仅通过影响血管内皮细胞的活动促进急、慢性创面愈合^[25],还可以在皮瓣延长^[26],人造真皮预制^[27],小鼠缺血再灌注皮瓣^[28]中发挥促进血管生成的作

用。此外,在心肌缺血再灌注、脑卒中等多种损伤模型中,均观察到 ADSC 外泌体可促进血管生成,减轻组织损伤^[29]。

三、ADSC 外泌体对 KC 的作用

KC 是皮肤上皮的主要细胞,构成了人体抵抗外来病原体入侵的第一道防线。创面愈合过程中,KC 在多种因素刺激下增殖和迁移,最终完成再上皮化^[30]。ADSC 可以促进 KC 的增殖和迁移,促进创面愈合。本课题组研究表明,ADSC 外泌体对小鼠全层皮肤缺损创面愈合具有促进作用,通过其携带的 miRNA-21 可调控 PI3K/AKT 通路增加 MMP-9 的表达,显著提升 HaCaT 的增殖和迁移能力^[31]。miRNA-21 被证实参与细胞增殖和迁移,并通过靶向不同的基因参与上皮间质转化^[32]。巧合的是,与正常组织相比,miRNA-21 在糖尿病创面中显著下降^[33]。Lv 等^[34]通过人工编辑使 ADSC 外泌体富含 miRNA-21-5p,较正常 ADSC 外泌体,人工编辑修饰的 ADSC 外泌体对高糖环境下的 KC 增殖和迁移呈现显著的促进作用,可以显著加快糖尿病创面再上皮化、胶原重塑、血管生成和血管成熟。

导致皮肤损伤的各种因素往往首先作用于 KC,使其功能受损,而功能受损的 KC 会导致创面愈合延缓。本课题组前期研究表明,ADSC 外泌体可以通过调节 Bcl-2、caspase-3 的表达来抑制热损伤引起的 HaCaT 细胞凋亡,缓解细胞 G2/M 期阻滞,加快细胞周期进程^[35]。Ma 等^[36]使用过氧化氢溶液刺激 HaCaT 细胞建立损伤模型,发现 ADSC 外泌体可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路增加受损 HaCaT 的增殖和迁移能力并能抑制细胞凋亡。

四、ADSC 外泌体对巨噬细胞的作用

在创面愈合过程中,巨噬细胞在不同阶段呈现出不同的表型,以确保伤口的正常愈合^[37]。创面的炎症反应期,受损组织内的巨噬细胞主要是促炎型巨噬细胞(M1 型巨噬细胞),以清除细菌、异物和死亡细胞。在急性创伤中,当组织开始修复时,巨噬细胞大部分向促进抗炎作用的巨噬细胞(M2 型巨噬细胞)转变,同时促进 Fb、KC 和内皮细胞增殖和迁移,以分别恢复真皮、表皮和血管组织结构,最终使伤口愈合^[38]。创面愈合进入重塑阶段时,巨噬细胞释放基质金属蛋白酶破坏临时性的细胞外基质,以促使修复的皮肤能够成熟到原始的无损伤状态。在慢性创面愈合过程中,M1 型巨噬细胞持续存在,或 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化受抑制,是慢性创面难以愈合的原因之一^[39]。Irving^[40]、Loots 等^[41]比较慢性创面和急性创面中巨噬细胞表型发现,在慢性创面中 M1 型巨噬细胞比例明显增多。M1 型巨噬细胞不能及时向 M2 型转化,持续的炎症信号将建立正反馈环,放大 M1 型巨噬细胞炎症反应,使创面滞留在炎症反应期,影响创面愈合。通过多种方法抑制 M1 型巨噬细胞的表达或使巨噬细胞向 M2 型转化可以明显促进创面愈合。研究表明,在小鼠创面模型中皮下注射或涂抹 ADSC,可以促进前列腺素 2 等多种抑炎细胞因子分泌,促进巨噬细胞向 M2 型转化,加速创面愈合^[42]。

研究表明,ADSC 外泌体可以在多种疾病中促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化,发挥抗炎作用^[43]。脓毒症研究表明,ADSC 外泌体可以通过巨噬细胞 Notch 信号通路和 Nr2f2/HO-1 轴,减轻 LPS 诱导的炎症反应和氧化应激反

应,在脓毒症损伤中发挥器官保护作用^[44-45]。在心肌缺血再灌注损伤中,ADSC 外泌体可以使巨噬细胞向 M2 型分化,起到减轻炎症反应进而减轻心肌损伤的作用^[46]。Aliotta 等^[47]研究发现,ADSC 外泌体可以通过其包裹的 miRNA 调控巨噬细胞向 M2 型转化,逆转野百合碱诱导的小鼠肺动脉高压。在小鼠急性卒中模型中,Jiang 等^[48]研究表明,大鼠 ADSC 外泌体可逆转小胶质细胞向 M1 型巨噬细胞的转化,降低炎症细胞对缺血的反应,明显减小了脑梗死面积。ADSC 在控制肥胖相关的炎症和代谢紊乱中起着关键作用,ADSC 外泌体在其中也发挥重要作用。对脂肪组织研究显示,ADSC 外泌体可以与脂肪组织中的巨噬细胞通信,进而发挥对免疫和新陈代谢的调控作用^[49]。ADSC 外泌体携带源自脂肪细胞的脂滴,巨噬细胞通过吞噬这些外泌体实现脂质的直接转移,揭示了一种细胞间通讯和营养交换的新形式,对肥胖相关病症机制的揭示具有重要意义^[49]。ADSC 外泌体有助于肥胖小鼠代谢平衡,包括改善胰岛素敏感性、减少肥胖和减轻肝脂肪变性。ADSC 外泌体可将肥胖小鼠巨噬细胞向 M2 型极化,减轻炎症反应,降低白色脂肪组织的形成^[50]。在慢性创面中,尤其是糖尿病溃疡,M1 型巨噬细胞长期存在是组织修复受损的原因之一^[51]。而 ADSC 外泌体在多种疾病模型中可以促进巨噬细胞向 M2 型转化,发挥抗炎作用,但关于其在促进创面修复中对巨噬细胞调节作用尚无报道,需要进一步的研究。

五、展望

近年来,有关 ADSC 及 ADSC 外泌体在组织修复再生方面的研究进展迅速^[52]。相对于 ADSC,ADSC 外泌体作为天然的“脂质体”,具有明显的生物学特性,其免疫原性低、耐受性好,异种来源的外泌体也具有较高的安全性;更方便定向编辑,不仅可以定向编辑外泌体的内容物,还可以对其表面分子受体进行人工修饰,提高其靶向性;外泌体作为天然的纳米囊泡,更容易储存,且能通过血脑屏障等细胞无法穿越的屏障,使其作用部位的范围大大增加。这些优势使得 ADSC 外泌体临床运用前景广阔。但是,目前人们对外泌体质量控制、确切组成和作用机制仍缺乏全面的认识。创面愈合是动态的、多种细胞互相协作的复杂过程,外泌体对创面愈合的作用仍需进一步深入探索。

参 考 文 献

- [1] Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, et al. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds [J]. *Value Health*, 2018, 21(1): 27-32.
- [2] Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service [J]. *Int Wound J*, 2017, 14(2): 322-330.
- [3] Heyer K, Herberger K, Protz K, et al. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data [J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(2): 434-442.
- [4] 贾赤宇, 鲍武, 程夏霖. 创面愈合的机遇和挑战: 组织工程皮肤 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2019, 14(6): 401-405.
- [5] Atkin L. Chronic wounds: the challenges of appropriate management [J]. *Br J Community Nurs*, 2019, 24(Sup9): S26-S32.
- [6] Zhang W, Bai X, Zhao B, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 333-342.
- [7] Wu YY, Jiao YP, Xiao LL, et al. Experimental Study on Effects of Adipose-Derived Stem Cell-Seeded Silk Fibroin Chitosan Film on Wound Healing of a Diabetic Rat Model [J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 80(5): 572-580.
- [8] Luo Q, Guo D, Liu G, et al. Exosomes from MiR-126-Overexpressing Adscs Are Therapeutic in Relieving Acute Myocardial Ischaemic Injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2105-2116.
- [9] 崔凤瑞, 李芳, 张铁凝, 等. 干细胞源性外泌体在损伤修复中作用的研究进展 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(1): 71-73.
- [10] 德奇, 巴特, 王宏宇, 等. 外泌体携带的微小 RNA 在创面修复中的研究进展 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(1): 78-80.
- [11] Kim MH, Wu WH, Choi JH, et al. Galectin-1 from conditioned medium of three-dimensional culture of adipose-derived stem cells accelerates migration and proliferation of human keratinocytes and fibroblasts [J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26 Suppl 1: S9-S18.
- [12] Ren S, Chen J, Duschner D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 47.
- [13] 何秀娟, 林燕, 刘青武, 等. 皮肤成纤维细胞在创面愈合中的研究进展 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(1): 74-77.
- [14] Kim WS, Park BS, Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts [J]. *J Dermatol Sci*, 2007, 48(1): 15-24.
- [15] Guo S, Wang T, Zhang S, et al. Adipose-derived stem cell-conditioned medium protects fibroblasts at different senescent degrees from UVB irradiation damages [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1/2): 67-78.
- [16] Shen T, Zheng QQ, Shen J, et al. Effects of Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes on Corneal Stromal Fibroblast Viability and Extracellular Matrix Synthesis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(6): 704-712.
- [17] Cooper DR, Wang C, Patel R, et al. Human Adipose-Derived Stem Cell Conditioned Media and Exosomes Containing MALAT1 Promote Human Dermal Fibroblast Migration and Ischemic Wound Healing [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, 7(9): 299-308.
- [18] Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32993.
- [19] Wang L, Hu L, Zhou X, et al. Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair

- by regulating extracellular matrix remodelling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13321.
- [20] Kang T, Jones TM, Naddell C, et al. Adipose-Derived Stem Cells Induce Angiogenesis via Microvesicle Transport of miRNA-31 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(4): 440-450.
- [21] Han Y, Ren J, Bai Y, et al. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 109: 59-68.
- [22] Huang B, Huang LF, Zhao L, et al. Microvesicles (MIVs) secreted from adipose-derived stem cells (ADSCs) contain multiple microRNAs and promote the migration and invasion of endothelial cells [J]. *Genes Dis*, 2020, 7(2): 225-234.
- [23] Shi R, Jin Y, Hu W, et al. Exosomes derived from mmu_circ_0000250-modified adipose-derived mesenchymal stem cells promote wound healing in diabetic mice by inducing miR-128-3p/SIRT1-mediated autophagy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(5): C848-C856.
- [24] Li X, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 1-14.
- [25] Han YD, Bai Y, Yan XL, et al. Co-transplantation of exosomes derived from hypoxia-preconditioned adipose mesenchymal stem cells promotes neovascularization and graft survival in fat grafting [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 305-312.
- [26] Pu CM, Liu CW, Liang CJ, et al. Adipose-Derived Stem Cells Protect Skin Flaps against Ischemia/Reperfusion Injury via IL-6 Expression [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(6): 1353-1362.
- [27] Xiong J, Liu Z, Wu M, et al. Comparison of Proangiogenic Effects of Adipose-Derived Stem Cells and Foreskin Fibroblast Exosomes on Artificial Dermis Prefabricated Flaps [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 5293850.
- [28] Bai Y, Han YD, Yan XL, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulated by hydrogen peroxide enhanced skin flap recovery in ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(2): 310-317.
- [29] Yang Y, Cai Y, Zhang Y, et al. Exosomes Secreted by Adipose-Derived Stem Cells Contribute to Angiogenesis of Brain Microvascular Endothelial Cells Following Oxygen-Glucose Deprivation In Vitro Through MicroRNA-181b/TRPM7 Axis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(1): 74-83.
- [30] Li D, Li X I, Wang A, et al. MicroRNA-31 Promotes Skin Wound Healing by Enhancing Keratinocyte Proliferation and Migration [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(6): 1676-1685.
- [31] Yang C, Luo L, Bai X, et al. Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 681: 108259.
- [32] Das A, Ganesh K, Khanna S, et al. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation [J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 1120-1129.
- [33] Madhyastha R, Madhyastha H, Nakajima Y, et al. MicroRNA signature in diabetic wound healing: promotive role of miR-21 in fibroblast migration [J]. *Int Wound J*, 2012, 9(4): 355-361.
- [34] Lv Q, Deng J, Chen Y, et al. Engineered Human Adipose Stem-Cell-Derived Exosomes Loaded with miR-21-5p to Promote Diabetic Cutaneous Wound Healing [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(5): 1723-1733.
- [35] 贾文斌, 胡大海, 王洪涛, 等. 小鼠脂肪来源间充质干细胞培养上清液对热损伤引起的角质形成细胞凋亡的影响 [J]. *中华烧伤杂志*, 2014, 30(2): 102-108.
- [36] Ma T, Fu B, Yang X, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cell proliferation, migration, and inhibit cell apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling in cutaneous wound healing [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10847-10854.
- [37] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958-969.
- [38] Fantin A, Vieira JM, Gestri G, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction [J]. *Blood*, 2010, 116(5): 829-840.
- [39] Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1545.
- [40] Irving S. Managing chronic, nonhealing wounds stalled in the inflammatory phase: a case series using a novel matrix therapy, CACIPLIQ20 [J]. *Br J Community Nurs*, 2019, 24(Sup9): S33-S37.
- [41] Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds [J]. *J Invest Dermatol*, 1998, 111(5): 850-857.
- [42] Barminko JA, Nativ NI, Schloss R, et al. Fractional factorial design to investigate stromal cell regulation of macrophage plasticity [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2014, 111(11): 2239-2251.
- [43] Kruger MJ, Conradie MM, Conradie M, et al. ADSC-conditioned media elicit an ex vivo anti-inflammatory macrophage response [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(4): 173-184.
- [44] Bai X, Li J, Li L, et al. Extracellular Vesicles From Adipose Tissue-Derived Stem Cells Affect Notch-miR148a-3p Axis to Regulate Polarization of Macrophages and Alleviate Sepsis in Mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1391.
- [45] Shen K, Jia Y, Wang X, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells alleviate the inflammation and oxidative stress via regulating Nrf2/HO-1 axis in macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 54-66.
- [46] Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [47] Aliotta JM, Pereira M, Wen S, et al. Exosomes induce and reverse monocrotaline-induced pulmonary hypertension in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(3): 319-330.
- [48] Jiang M, Wang H, Jin M, et al. Exosomes from MiR-30d-5p-ADSCs Reverse Acute Ischemic Stroke-Induced, Autophagy-

- Mediated Brain Injury by Promoting M2 Microglial/Macrophage Polarization [J]. Cell Physiol and Biochem, 2018, 47(2): 864-878.
- [49] Flaherty SE 3rd, Grijalva A, Xu X, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes [J]. Science, 2019, 363(6430): 989-993.
- [50] Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells Attenuate Adipose Inflammation and Obesity Through Polarizing M2 Macrophages and Beiging in White Adipose Tissue [J]. Diabetes, 2018, 67(2): 235-247.
- [51] Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, et al. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes [J]. Front Physiol, 2018, 9: 419.
- [52] 祁放, 王达利. 间充质干细胞源性外泌体在促创面愈合中的应用与挑战[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2021, 16(1): 1-5.
- (收稿日期:2021-05-10)
(本文编辑:蒋妍妍)

沈括, 张锦鑫, 王洪涛, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体促进创面修复的研究进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2021, 16(3): 260-264.

· 消息 ·

国家继续医学教育系列教材 ——创面修复科专科能力建设专用系列教材书讯

由国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心牵头主编, 中华医学会组织修复与再生分会协编, 我国创伤修复与组织再生医学首席科学家付小兵院士担任总主编的“创面修复科专科能力建设专用系列教材”——第一册创面修复科专科医师分册、第二册创面修复科专科护士分册、第三册创面修复科全科医师分册、第四册创面修复科适宜诊疗技术分册, 已于2021年6月由郑州大学出版社出版发行。

本套创面修复科标准化建设专科医护人员能力培训专用系列教材, 是为推动创面修复学科建设与发展, 在全国范围内实施“创面修复科专科能力建设项目”, 建立起一套比较完善的分级培训、考核和认证制度, 实现创面修复科专业技术人员规范化能力建设的全覆盖, 显著提升该领域从业人员的能力与水平, 培养创面修复科医护人才队伍, 从而更好地满足服务于广大创面患者的治疗需求, 在国家卫生健康委相关司局的指导和支持下, 联合中华医学会组织修复与再生分会的著名专家编著而成。本套教材具有以下特点: ①教材建设规范, 系统性和针对性强, 涉及专科医师、专科护士、全科医师、医学技术等多个方面, 对不同层级医护人员能进行针对性和执业特殊性的培训; ②教材内容系统、完整, 使从业人员不仅能掌握治疗疾病的基本方法, 还能了解该类疾病发生的病理生理基础以及相关的诊断与鉴别诊断。③各分册主编都是国内创伤和创面修复学等相关领域具有重要影响力的著名专家, 其实力雄厚, 学术造诣高, 均具有扎实的理论功底和丰富的创面治疗实际经验。④教材充分利用互联网和信息技术, 在文中编排了二维码关联的视频等原创数字资源, 增加了图书的附加价值, 使微观事物描述更加形象化, 拓展了文字不易描述的内容。其内容丰富, 版式新颖, 体例格式规范, 层次清楚, 是一套用于创面修复科医护专业技术人员培训的系统性、科学性、权威性和实用性教材。

本套教材为16开本, 铜版纸全彩印制, 总定价978.00元。

撰稿人: 薛晗(15838239092), 李振川。



发行部: 吴昊(13838100301)

地址: 郑州市大学路40号

郑州大学出版社